Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Greifswald.
(Direktor: Professor Dr. Hoehne).

Zur Frage der Milzsperre bei experimentell erzeugter Streptokokkensepsis der Maus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Greifswald

vorgelegt von

Emmaluise Hoffmann.

Greifswald
Buchdruckerei Hans Adler, Inh.: E. Panzig & Co.
1928.

Eingereicht im Juli 1928.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Prof. Dr. Meisner.
Referent: Prof. Dr. Hoehne.

Meinem Vater!

Eine Reihe von Untersuchungen, die besonders in den letzten Jahren von physiologischer, pathologisch-anatomischer sowie klinischer Seite ausgeführt wurden, führten zu dem Ergebnis, daß die Milz im Rahmen des Gesamtorganismus in funktioneller Beziehnng eine Sonderrolle unter den parenchymatösen Organen einnimmt. Es muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß sie imstande ist, unter der Wirkung gewisser äußerer und innerer Einflüsse sich zeitweise gegenüber dem allgemeinen Kreislaufe abzuschließen, um dann nach Aufhebung der genannten Einflüsse wieder an der Gesamtzirkulation teilzunehmen.

So konnte *Barcroft*[1]) an Ratten, die er in 0,1% Kohlenoxydluft atmen ließ, feststellen, daß erst nach 6 Minuten Atmungstätigkeit irgendwie meßbare Mengen von Kohlenoxydgas in der Milzpulpa aufzutreten begannen, während zu diesem Zeipunkt das Blut und die Leber bereits eine Sättigung von 25% CO besaßen. Ebenso bewahrte nach Entfernung der Tiere aus der Kohlenoxydatmosphäre die Milz ihre CO-Ladung bedeutend länger als das Blut und die übrigen Organe. Messungen, die *Barcroft* (l. c.) in Gemeinschaft mit *Florey* und *Stephens* anstellte, ergaben, daß die durch ein Celluloidfenster beobachtete und gemessene lebende Milz einer Katze annähernd das doppelte Oberflächenareal von demjenigen der unmittelbar post mortem entfernten einnimmt. Die Volumina würden nach *Barcrofts* Angaben das Verhältnis 1 : 3 haben. In anderen Versuchen konnte festgestellt werden, daß starke Bewegungen, besonders Schwimmen, oder bei Hunden Nachlaufen hinter einem Fahrrad etc., eine aktive Kontraktion der Milz mit beträchtlicher Volumenverkleinerung zur Folge hatten. Es ergab sich, daß hierbei die Milz um etwa ¾ bis ½ ihres

früheren Umfanges zusammenschrumpft. Andere Ursachen der Milzkontraktion sind in einer stattgefundenen stärkeren Blutung, sowie in einer eintretenden CO-Vergiftung mit Sauerstoffmangel zu suchen. — *Hargis* und *Mann*[2]) beobachteten die Milz eines Hundes, die sie außerhalb der Bauchhöhle gelagert hatten, in einer Art von Plethysmographen und fanden, daß das Volumen der Milz außerordentlich empfindlich war gegen alles, was in der Umgebung des Tieres vor sich ging; das eintreten einer Person in das Zimmer, Lärm, oder irgend etwas, was die Aufmerksamkeit des Tieres auf sich lenkte, verursachte Kontraktionen der Milz.

Es darf also mit der Tatsache gerechnet werden, daß die Milz imstande ist, sich aktiv zu kontrahieren, und daß sie während der Dauer der Kontraktion am allgemeinen Kreislauf nicht teilnimmt. Hört dieser Zustand der Kontraktion auf, so wird „die (bis dahin abgeschlossene) Tür" (*Barcroft* l. c.) wieder geöffnet, und die Milzpulpa ist wiederum Teil der Gesamtzirkulation. Man kann also von einer „Milzsperre" sprechen und hat darunter den Zustand zu verstehen, in dem die Milz durch aktive Kontraktion ihre Pforten dem Gesamtkreislauf gegenüber geschlossen hat.

Ähnliche Schlüsse lassen sich aus den Untersuchungen *Weidenreichs*[3]) ziehen. Er injizierte Kaninchen 15 ccm Zinnoberaufschwemmung in die Ohrvene. Nach 3 Minuten wurde das Tier getötet. Trotz großer Injektionsmenge konnte unverhältnismäßig wenig Farbstoff in der Milz nachgewiesen werden.

Vielleicht stehen auch die Ergebnisse von *Thomas*[4] mit diesen Vorgängen im Zusammenhang. Bei Injektionsversuchen mit Farbstoffen konnte er den injizierten Stoff nur dann in nennenswerten Mengen in der Milz der lebenden Versuchstiere (Hunde, Kaninchen) vorfinden, wenn die Injektionen direkt in die Milzarterie hinein stattfanden.

Über einen Mechanismus, den sie als Lebersperre bezeichneten, berichteten *Mautner* und *Pick*[5]). Nach Ein-

spritzung von schockerzeugenden Substanzen wie Histamin konnten sie eine Kontraktion der Lebervenen beobachten, durch die ein so lebenswichtiges Organ wie die Leber, wenigstens zeitweise, vom allgemeinen Kreislauf ausgeschaltet wurde.

Erwähnung finden muß auch eine Feststellung *Krooghs*[6]), wenn sie auch, ebenso wie die angeführte Publikation von *Mautner* und *Pick*, wohl nur mittelbar zu unserer Fragestellung herangezogen werden kann. Er konnte finden, daß in einem ruhenden Organ 80% der Blutkapillaren geschlossen und für den Blutkreislauf gesperrt sind.

Versuche, die Milzsperre zu beseitigen, sind von *Henning*[7]) unternommen worden. Schon *Hargis* und *Mann* (l. c.) konnten feststellen, daß die Milzsperre als ein zentral regulierter Vorgang aufzufassen ist. Es waren ja in den Untersuchungen dieser Autoren vor allem auch psychische, also am Zentralnervensystem angreifende Reize, die eine aktive Kontraktion der Milz hervorzurufen im stande waren. *Henning* folgerte daraus mit Recht, daß eine Ausschaltung bzw. Lähmung des Zentralnervensystems eine Aufhebung der Milzsperre zur Folge haben mußte. Im Urethan sah er ein geeignetes Narcoticum zur Ausschaltung des Zentralnervensystems. Aether und Chloroform hielt er für zu schwierig in der Handhabung wegen zu geringer Narkosenbreite. Zunächst injizierte er bei Ratten und Mäusen gewisse Farbstoffe wie Bromkresolpurpur, Bromthymolblau u. a. Hierbei zeigt es sich, daß sowohl makroskopisch wie mikroskopisch in sämtlichen Organen wie Herz, Leber, Lunge und Nieren der Farbstoff nachweisbar war, daß dagegen die Milz makroskopisch nicht gefärbt war und auch histologisch nur minimalste Spuren von kleinen Farbkörnchen in der Follikelaußenzone erkennen ließ. Dieselben Ergebnisse konnten mit Trypanblau, Trypanrot, Trypaflavin und chinesischer Tusche erzielt werden. Wurden nun aber die Tiere in tiefe Urethannarkose versetzt, so konnte eine sofortige intensive Färbung der Milz beobachtet

werden, histologisch fand sich der Farbstoff in dicken Kränzen in der Follikelaußenzone. An Intensität der Färbung konnte zwischen der Milz und den übrigen Organen kein Unterschied mehr festgestellt werden. Beim narkotisierten Tier wurde die Milz auch während der Injektion am freigelegten Organ beobachtet. Sie färbte sich — wie Leber und Nieren — unmittelbar nach Beginn der Einspritzung Aus der Tatsache, daß die Milzen der in Kältestarre versetzten Versuchstiere durchtrennt werden können ohne zu bluten und außerdem währen dieses Zustandes keine Farbpartikelchen, die dem Kreislauf zugeführt werden,aufnehmen, nimmt *Henning* in Analogie mit den Bsobachtungen *Barcrofts* die Möglichkeit der aktiven Kontraktion der Milz, d. h. des Auftretens einer Milzsperre an, die durch Kältestarre verstärkt, durch Narkose — besonders mit Urethan — dagegen aufgehoben werden kann.

In einer anderen Mitteilung bespricht dann *Henning*[8]) die schon erwähnte Vermutung, daß die Öffnung und Schließung der Milz zentral reguliert wird, und daß unter Ausschaltung des Zentralnervensystems durch die Narkose die Sperre gelöst werden kann. Die physiologische Bedeutung dieser Erscheinung kann seiner Ansicht nach darin liegen, daß die zeitweilige Ausschaltung der Milz vom Blutkreislauf mit ihrer Aufgabe zusammenhängt, durch Phagocyten die für den Untergang reifen Blutelemente und Bakterien zu vernichten. Dieser Vorgang, der einen gewissen Zeitraum beanspruche, könne besser erfolgen, wenn der Blutstrom zeitweilig zum Stehen gebracht werde. Da die Milz bei septischer Allgemeininfektion einen Hauptsitz der Erreger darstelle, scheine eine Auswirkung der genannten Vorgänge für die Chemotherapie möglich.

Durch Untersuchungen, die *Hubert*[9]) an streptokokkeninfizierten Mäusen anstellte, konnte er nun, scheinbar außerhalb des Rahmens der bisher dargestellten Zusammenhänge, feststellen, daß es auch bei Anwendung großer, selbst letaler

Dosen eines chemotherapeutischen Agens nicht gelingt, den Mayroorganismus zu sterilisieren, denn es erhalten sich in der Milz Streptokokken, die zwar für kurze Zeit eine Zustandsänderung erfahren, indem sie ihre Haemolysierungsfähigkeit verlieren, die aber im anhaemolytischen Zustande ihre volle, z. Teil sogar gesteigerte Virulenz besitzen. Seine Versuchsanordnung war die, daß er bei weißen Mäusen nach eingetretener Allgemeininfektion mit hochvirulenten hämolytischen Streptokokken maximale, sogar tödliche Dosen von Rivanol applicierte. Aus dem Herzblut, vom Peritoneum und aus der Milz der Versuchstiere ließen sich anhaemolytische Streptokokken züchten, die Herzblut- und Peritonealstämme waren avirulent für Mäuse, während die aus der Milz gezüchteten anhaemolytischen Streptokokken ihre volle Virulenz behielten, z. Teil dieselbe gesteigert hatten. —

Es ist möglich, daß diese an sepsiskranken Mäusen gemachten Beobachtungen mit den erwähnten Vorgängen der u. a. von *Barcroft* und *Henning* beschriebenen Milzsperre im Zusammenhang stehen. Vermutungsweise könnte man annehmen, daß nach erfolgter Allgemeininfektion mit Streptokokken die Milz sich vom allgemeinen Kreislauf abschließt; es wäre denkbar, daß in ähnlicher Weise, wie nach den Mitteilungen *Barcrofts* (l. c.) durch CO-Vergiftung und Sauerstoffmangel eine aktive Kontraktion der Milz eintritt, es ebenso bei Streptokokkenallgemeininfektion durch Toxinwirkung zu einer „Milzsperre“ kommt, und dadurch die in der Milz befindlichen hochvirulenten Keime dem Einfluß des Rivanols entzogen werden, der sich in den anderen Organen wie Herz, Nieren u. a. geltend macht. Hinweise auf die Möglichkeit dieser Zusammenhänge sind auch von *Henning*[7]) gegeben worden. Er infizierte Mäuse mit dichten Aufschwemmungen von Streptokokken intravenös, mit Pneumokokken intraperitoneal. Eine nach 1 oder 2 Stunden vorgenommene Injektion von Trypanblau ergab in allen diesen

Versuchen eine deutliche, wenn auch geringfügige Verlängerung der Milzsperre gegenüber der Norm.

Auf Vorschlag von Herrn *Hubert*, dem ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit zu Dank verpflichtet bin, habe ich mich daher mit der Frage der Milzsperre bei experimentell erzeugter Streptokokkensepsis beschäftigt.

Es mußte festgestellt werden: bleibt die von *Hubert* (l. c.) gemachte Beobachtung, daß auch bei Anwendung maximaler Rivanoldosen sich in der Milz der Versuchstiere hochvirulente Streptokokken erhalten, aus, wenn die vermutete aktive Kontraktion gelöst wird, etwa durch Narkotisierung der Versuchstiere nach dem Vorgange *Hennings*. Würde es gelingen, die Milzen der streptokokkeninficierten Versuchstiere — bei denen eine sichere Allgemeininfektion vorliegt — steril zu machen, wenn nach Applikation des Rivanols die angenommene Milzsperre gesprengt wird, so wäre durchaus damit zu rechnen, daß die von *Hubert* beobachtete Unmöglichkeit, Milzstreptokokken durch das zugeführte Rivanol avirulent zu machen, mit den geschilderten Vorgängen der Milzsperre im Zusammenhange steht.

Die Infektion der Versuchstiere wurde mit einem hochvirulenten haemolytischen Streptokokkenstamm ausgeführt, für dessen Überlassung ich Herrn Dr. *Schnitzer* vom Robert Koch-Institut in Berlin auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte. Die tägliche Überimpfung des Stammes wurde auf Pferdeblutagarplatten in 24 stündigem Turnus mit 10% Serumbouillon vorgenommen. Um eine Abschwächung der Virulenz zu vermeiden, wurde der Stamm im Laufe der Versuche alle 8 — 10 Tage erneut aus Ungermannröhrchen, in denen er aufbewahrt wurde, entnommen. So wurde erreicht, daß stets mit hochvirulentem Ausgangsmaterial gearbeitet wurde. Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse von einem Durchschnittsgewicht von 20 g verwandt.

Die folgende Tabelle 1 zeigt einen Virulenzversuch des Stammes.

Tabelle 1:

Virulenzversuch mit Streptococcus 87

Zeit	Maus 1	Maus 2	Maus 3	Maus 4	Maus 5	Maus 6	Maus 7	Maus 8
0 h	0·3 ccm i. p. $^1/_1$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{10}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{1000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{10\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{1\,000\,000}$ Kultur	0 3 ccm i. p. $^1/_{10\,000\,000}$ Kultur
nach 24 h	†	†	†	†	†	†	†	†
Bakteriol. Auswert.	H P M N Haemol. Strept 4+	H P M N Haemol. Strept 4+	H P M N Haemol. Strept 4+	H P M N Haemol. Strept 4+	H P M N Haemol. Strept 4+	H P M N Haemol. Strept 4+	H P M N Haemol. Strept 4+	H P M N Haemol. Strept 4+

Zeicherklärung: H=Herblut Haemolyt. Strept: (+)=Vereinzelte Kolonien
P=Peritoneum „ „ 2+=Zahlreiche Kolonien
M=Milzblut „ „ 3+=Dichter Rasen
N=Nierenblut „ „ 4+=Dichter Rasen i. Reinkultur

Aus dem Virulenzversuch, der bei zahlreichen während der Dauer der Versuche gemachten Nachprüfungen stets dasselbe Ergebnis hatte, geht hervor, daß der verwendete Streptokokkenstamm für weiße Mäuse bis zur Verdünnung von $^1/_{10000000}$ innerhalb 24 Stunden tödlich wirkt. Stärkere Verdünnungen führten zu unsicheren Ergebnissen. Als minimale, sicher tödlich wirkende Dosis kann also bei interperitonealer Applikation 0,3 ccm der Verdünnung 1 : 10000000 angesehen werden.

Außerdem mußte festgestellt werden, wann nach der erfolgten Infektion eine Allgemeininfektion einzutreten pflegte. Im Rahmen unserer Fragestellung war es eine notwendige Voraussetzung, daß vor allem auch in der Milz zum Zeitpenkt der Rivanolapplikation reichlich hämolytische Streptokokken vorhanden waren. Zur Klärung dieser Frage wurden zahlreiche Versuche gemacht, die zu übereinstimmenden Ergebnissen führten. Die Tabelle 2 kann als ein Beispiel dafür dienen:

Tabelle 2:

Versuch zur Feststellung des Zeitpunktes der Allgemeininfektion.

Zeit	Maus 1	Maus 2	Maus 3	Maus 4	Maus 5
0 h	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kult.	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kult.	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kult.	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kult.	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kult.
2 h	getötet				
4 h		getötet			
6 h			getötet		
8 h				†	getötet
Bakteriol. Auswert.	H, P, M, N: Verunreinigung Strept-0	H-Haemol. Strept + P-Haemol. Strept 2+ M-Haemol. Strept 3+ N-Verunrein.	H, P, M: Haemol. Strept 3 + N-Haemol. Strept (+)	H, P, M, N: Haemol. Strept. 4 +	H, P, M, N: Haemol. Strept. 4 +

Hierbei wurden eine Reihe von Versuchstieren mit der 100fach minimal tödlichen Dosis des haemolytischen Ausgangsstammes interperitoneal inficiert und von 2 zu 2 Stunden die dann gestorben, bzw. zu diagnostischen Zwecken getöteten Mäuse seciert und bakteriologisch untersucht. Hierbei ergab es sich, daß 2 Stunden post infectionem mit einer Allgemeininfektion nicht zu rechnen ist, daß dagegen nach 4 Stunden und mit noch größerer Sicherheit nach 6 Stunden eine auch quantitativ durch aus genügende Aussaat der Streptokokken in sämtlichen Organen zu beobachten ist. Was nun die zugeführt Rivanolmenge anbetrifft, so hielt ich mich an die Angaben *Huberts* (l. c.). Danach wirken 0,3 ccm einer 1% Rivanollösung bei intrapertonealen Applikation auf jeden Fall für die weiße Maus tödlich. Es soll schon im voraus gesagt werden, daß alle Versuche, im Rahmen der Fragestellung mit geringeren, womöglich therapeutischen Dosen Rivanol

auszukommen, ganz unsichere Ergebnisse gehabt haben. Alle im folgendendargestellten Versuche sind also mit letalen Dosen des chemotherapeutischen Agens gemacht worden.

Durch die bisher beschriebenen Vorversuche war die Virulenz des verwendeten Stammes festgestellt worden, und außerdem hatte sich als Zeitpunkt der erfolgten Allgemeininfektion post infectionem eine Zeit von 4—6 Stunden ergeben. Alle Versuche wurden nun so ausgeführt, daß die Infektion mit der 100 fach minimal tödlichen Dosis erfolgte, und zum Zeitpunkt der allgemeinen Sepsis (4—6 Stunden) das chemotherapeutische Agens in Form von 0,3 ccm einer 1% Rivanollösung zugeführt wurde.

Es galt nun eine Versuchsanordnung zu finden, um den Zustand der Milzsperre zum Zeitpunkt der Rivanolwirkung aufzuheben. Wir folgten hierbei dem Vorgange *Hennings* (l. c.), indem wir die Tiere einer Narkose aussetzten. Und zwar bedienten wir uns der Aethernarkose.

Bei der notwendigen vorsichtigen Dosierung gelang es in fast allen Fällen die Versuchstiere mit Aether bis zu 2 - 2½ Stunden in Narkose zu erhalten. Während dieser Zeit lagen sie regelmäßig atmend auf dem Rücken oder auf der Seite. Wurde die Atmung stoßweise oder unregelmäßig, so wurde die Narkose für kurze Zeit unterbrochen, bis wieder normale Verhältnisse eingetreten waren. Auch die Färbung der Ohrmuschel kann als Indikator für genügende Sauerstoffzufuhr benutzt werden, da eine zyanotische, schwarzblaue Verfärbung derselben eine Asphyxie und die Notwendigkeit der kurzen Unterbrechung der Narkose anzeigt.

In der folgenden Tabelle 3 ist das Beispiel eines der zahlreichen, immer wieder unter genau denselben Bedingungen angestellten Versuche wiedergegeben, die über unsere Fragestellung, ob

durch gleichzeitige Anwendung von Rivanol und zum Zwecke der Lösung der Milzsperre verabfolgte Narkose eine Sterilisierung des Versuchstieres möglich sei, Aufklärung geben sollten.

Tabelle 3:

Narkoseversuch mit streptokokkeninfizierten Mäusen.

Zeit:	Maus 1	Maus 2	Maus 3	Maus 4	Maus 5	Maus 6	Maus 7
0 h	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur	0·3 ccm i. p. $^1/_{100\,000}$ Kultur
4 h	0·3 ccm i. p. 1 % Rivanol	0·3 ccm i. p. 1 % Rivanol	0·3 ccm i. p. 1 % Rivanol	0·3 ccm i. p. 1 % Rivanel	0·3 ccm i. p. 1 % Rivanol	0·3 ccm i. p. 1 % Rivanol	getötet
4 – 6 h	Narkose	Narkose	Narkose	Narkose	Narkose	Narkose	—
5^{30} h	—	—	—	währ. d. Narkose †	—	währ. d. Narkose †	—
6^{30} h	getötet	getötet	getötet	—	getötet	—	—
Bakteriol. Auswert.	H P M N Strept = 0	H: Haemol. Strept-+ P M N Strept = 0	H P M N Strept = 0	H P M N Strept = 0	H P M N Strept = 0	H P M N Strept = 0	H P M N Haemol Strept 4 +

Wie auch dieser wiedergegebene Versuch zeigt, gelang es manchmal nicht, sämtliche Versuchstiere beliebig lange zu narkotisieren, einige von ihnen gingen während der Narkose zu Grunde. Sie wurden dann ebenso behandelt wie diejenigen, die nach längerer Narkose zu diagnostischen Zwecken getötet wurden. Es wurden nach sofortiger Sektion auf verschiedene Blutagarplatten Ausstriche von Herzblut, Peritoneum, Milz und Nieren gemacht und nach 24 stündiger Bebrütung die Ablesung der Ergebnisse vorgenommen. Der Gang der Versuche war in allen Fällen gleich. Es wurden jedesmal 7 Mäuse verwandt,

die eine interperitoneale Injektion von 0,3 ccm des haemoytischen Ausgangsstammes $^1/_{1000\,000}$ bekamen. 4 Stunden danach erfolgte dann, gleichfalls interperitoneal, die Zuführung von 0,3 ccm 1% Rivanol. Diese Rivanolinjektion fiel bei der siebenten als Kontrolle dienenden Maus fort. Sie wurde zum Zeitpunkt, wo die anderen mit Rivanol behandelt wurden, getötet und seciert, um in jedem Falle die erfolgte Allgemeininfektion feststellen zu können. Wie auch im dargestellten, als Beispiel dienenden Versuch (Tabelle 3) wurde die Äthernarkose bei allen Versuchstieren, sofern sie nicht vorher zu Grunde gingen, bis höchstens 2½ Stunden fortgeführt. Zu diesem Zeitpunkt zeigten die Tiere meistens die Erscheinungen allgemeiner Sepsis und schwerer Intoxikation, wie sie durch die gewählte Rivanoldosis (s. o.) sowie die langdauernde Äthernarkose erklärt ist. Nach Absetzen der Narkose wurden die Tiere sofort getötet und zur bakteriologischen Untersuchung wie beschrieben behandelt.

Aus diesen Versuchen ging nun mit ziemlicher Regelmäßigkeit hervor, daß es in der Tat gelingt, durch tiefe Narkose eine Unterstützung der chemotherapeutischen Wirkung des Rivanols zu erzielen, derart, daß eine totale Sterilisierung des Makroorganismus erreicht wird. Vor allem wurde auch die Milz stets frei von Bakterien gefunden. Während es *Hubert* (l. c.) nie gelang, auch nicht durch letale Rivanoldosen nach erfolgter Allgemeininfektion eine Sterilisierung des Versuchstieres zu erreichen, da in der Milz stets hochvirulentes Keimmaterial zurückblieb, scheint aus meinen mit Rivanol + Narkose angestellten Versuchen hervorzugehen, daß die Narkose ein nicht unwichtiger Faktor bei der Erzielung meiner Ergebnisse ist. Außer dem Zusatze der Narkose sind meine Versuche genau dieselben wie die von *Hubert* (l. c.) angegebenen. Ich glaube daher als Ergebnis feststellen zu können, daß mit tödlichen Dosen inficierte Streptokokkenmäuse im Zustande der Narkose durch — allerdings le-

tale — Rivanoldosen sterilisiert werden können, und daß sich diese Sterilisierung des Makroorganismus auch auf die Milz als das für den Infektionsverlauf wichtigste der parenchymatösen Organe erstreckt.

Es muß noch erwähnt werden, daß ausreichende Kontrollversuche ausgeführt wurden, derart, daß streptokokkeninficierte Mäuse lediglich langdauernder Äthernarkose ohne Zuführung des therapeutischen Agens ausgesetzt wurden. Hierbei zeigte sich kein Einfluß auf den Infektionsverlauf, die Tiere gingen, sofern sie mit tödlichen Dosen inficiert worden waren, an der haemolytischen Streptokokkensepsis zu Grunde.

Was nun die Deutung der mitgeteilten Versuchsergebnisse anbelangt, so glaube ich im Hinblick auf die von *Hubert* (l. c.) gemachten Beobachtungen, sowie unter Berücksichtigung vor allem der von *Henning* (l. c.) angestellten Untersuchungen, daß die Möglichkeit, durch Narkose den Zustand der Milzsperre zu beseitigen und dadurch einen chemotherapeutisch gerichteten Einfluß auf die in der Milz befindlichen Keime zu gewinnen, nicht von der Hand zu weisen ist. Natürlich ist eine Übertragung von Versuchstier auf den menschlichem Organismus nicht ohne weiteres statthaft.

Immerhin mögen in diesem Zusammenhange die Mitteilung von *Heilborn*[10]) Erwähnung finden, der die Beeinflussung septischer Erkrankungen durch Milzexstirpation empfiehlt. Er sieht in der Milz den Stapelplatz des Infektionserregers, aus dem heraus immer von neuem Reinfektionen des Organismus stattfinden können. Diese Tatsache würde mit den Beobachtungen *Huberts* (l. c.), daß die in der Milz befindlichen Streptokokken in der Regel für chemotherapeutische Agentien unerreichbar sind, durchaus im Einklang stehen. Die dargestellten Versuche haben es nun denkbar gemacht, daß durch Kombination von Rivanol

mit Narkose ein Eindringen des Therapeutikums in die narkotisch geöffnete Milz möglich ist. Allerdings muß nochmals betont werden, daß stets mit letal wirkenden Rivanoldosen gearbeitet wurde. Die Sterilisierung des Makroorganismus, das Ziel jeder Chemotherapie bei der Sepsis, ist erreicht worden, aber nur um den Preis einer tödlich endenden Rivanolvergiftung, ganz abgesehen von der toxischen Zusatzwirkung der Narkose. Die mitgeteilten Ergebnisse haben also vorläufig nur ein theoretisches Interesse.

Sollte uns die Zukunft ein mindestens ebenso stark baktericid, aber weniger toxisch wirkendes chemotherapeutisches Agens, als das Rivanol es ist, bringen, so könnte vielleicht die Möglichkeit bestehen, auf ähnlichen Wegen wie den angegebenen eine wirksame Methode der Behandlung septischer Allgemeininfektionen zu gewinnen. —

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor Dr. *Hoehne*, Direktor der Universitäts-Frauenklinik zu Greifswald, für die Überlassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. *Barcroft:* Die Stellung der Milz im Kreislaufsystem. Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiologie Bd. 25, 1926, S. 818.
2. *Hargis* und *Mann:* Americ. journ. of physiol. Bd. 68, 1924 S. 116. Citiert nach Barcroft.
3. *Weidenreich:* Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. 58, 1901, S. 247.
4. *Thomas:* Archiv für Anatomie und Physiologie. 1899, S. 267.
5. *Mautner* und *Pick, E. P.:* Über die durch „Schockgifte" erzeugten Zirkulationsstörungen. Münch. med. Wochenschrift. Jg. 62, 1915, S. 1141.
6. *Kroogh:* Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin. Julius Springer 1924.
7. *Henning:* Experimentelle Untersuchungen über die Milzsperre. Zeitschrift für die gesamte Medizin. Bd. 54, 1927, S. 317.
8. *Henning:* Experimentelle Untersuchungen über die Milzsperre. Berliner med. Gesellschaft 20. X. 1926.
9. *Hubert:* Über Zustandsänderungen von Streptokokken. Münch. med. Wochenschrift. Jg. 73, 1926, S. 1695.
10. *Heilborn:* Ist eine Beeinflussung der Endocarditis ulcerosa bzw. Sepsis lenta durch Milzexstirpation möglich? Medizinische Klinik Jg. 22, 1926, S. 535.

Lebenslauf.

Ich bin am 22. März 1900 in Greifswald als vierte Tochter des Professors Dr. med. Egon Hoffmann und Frau Martha geb. Hecht geboren.

Von Ostern 1906 bis Ostern 1916 besuchte ich das Privat-Lyzeum in Greifswald und vom August 1916 bis Februar 1921 die gymnasiale Studienanstalt in Rostock. Das Abiturientenexamen bestand ich am 15. Februar 1921. Vom 1. Mai 1921 bis 28. Februar 1927 studierte ich in Greifswald Medizin. Die Vorprüfung bestand ich im Februar 1924, das Staatsexamen beendigte ich im Juli 1927.

Vom 1. September 1927 bis 15. Februar 1928 war ich in der Universitätsfrauenklinik zu Greifswald und seitdem im Städtischen Krankenhaus am Urban in Berlin auf der II. inneren Abteilung als Medizinalpraktikantin tätig.